

# DNA 标记超顺磁性氧化铁粒子的磁共振增强试验

广州第一军医大学南方医院影像中心(510515) 许乙凯 刘杏元  
广州第一军医大学实验动物中心(510515) 张嘉宁

**【摘要】** 目的:评价 DNA 标记超顺磁性氧化铁粒子(DNA-SPIO)对大鼠肝炎症性假瘤的强化作用。方法:从猪脾中提取 DNA。在合适 PH 下与 SPIO 结合,制备出 DNA-SPIO;用弗氏完全佐剂建立大鼠肝炎症性假瘤模型(n=8);观察 DNA-SPIO 对肝炎症性假瘤的增强作用。结果:注射 DNA-SPIO(2mgFe/只),正常肝组织 MR 信号明显下降,与瘤灶的较高信号对比更加清晰。结论:DNA-SPIO 对提高肝脏瘤灶的早期检出水平有重要价值。

**【关键词】** 脱氧核糖核酸 造影剂 铁 磁共振成像

**DNA Coated Superparamagnetic Iron Oxide Particles as Contrast Agent in Magnetic Resonance Imaging of Liver Tumors** Xu Yikai, Liu Xingyuan, Zhang Jianing. Medical Imaging Center, Nan Fang Hospital, The First Military Medical University, Guang Zhou, 510515.

**【Abstract】 Purpose:** To evaluate the efficacy of a new developed MR Contrast agent, DNA coated superparamagnetic iron oxide partical (DNA-SPIO), for improving detection of liver inflammatory pseudotumors. **Methods:** SPIO was precipitated from an aqueous solution of  $Fe^{3+}$  and  $Fe^{2+}$  in an alkaline condition. DNA was extracted from spleen tissue of pig. Then, DNA was coupled to SPIO through PH adjustment. The DNA-SPIO was administered intravenously at a dose of 2mg Fe/rat into the rat model with liver pseudotumor induced by Freund complete adjuvant. The enhancement effects were observed with MR scans. **Results:** After injection of DNA-SPIO, the liver tissue showed profoundly signal loss. In contrast, pseudotumor remained relatively hyper-intense, on both proton density weighted and T2 weighted images. Therefore, the contrast between the nodule and surrounding liver tissue is markedly enhanced. **Conclusion:** DNA-SPIO is of high value in early detection of tumorous foci in liver.

**【Key words】** DNA Contrast Agent Iron Magnetic Resonance Imaging

超顺磁性氧化铁粒子(SPIO)的核心成分是纳米级  $Fe_3O_4$ ,能有效地缩短肝脾的 T2 弛豫时间,对提高肝癌诊断水平颇有帮助<sup>[1,2]</sup>。一般 SPIO 均选用右旋糖酐、白蛋白、淀粉等作为标记物,从而提高 SPIO 的水溶性<sup>[3]</sup>。采用生物大分子 DNA 作为包被物尚未见正式报道。本文作者尝试制备出 DNA 标记的 SPIO,并观察其强化作用。

## DNA-SPIO 的制备

DNA 提取参见文献<sup>[4]</sup>。基本过程如下:40g 新鲜猪脾脏,反复捣碎后,离心收集沉淀(细胞核),加入 1.71mol/L NaCl 4℃过夜溶出脱氧核糖核蛋白;重复 4 次氯仿-异戊醇除去蛋白,离心后收取上层液,乙醇沉淀出 DNA。

**DNA-SPIO 制备** 将适量  $FeCl_3$  和  $FeCl_2$  混合,滴加 NaOH 液后,即生成的 SPIO(呈黑棕色沉淀)。用 0.01M/L HCl 洗 2 次后,移入含 10mMol/L 的 HEPES 缓冲液(PH7.4)。用经典的邻二氮菲分光光度计法测量铁量<sup>[5]</sup>。取 4ml SPIO 液(含铁量 13mg),与 0.6mg DNA

混合,调 PH 至 8.0 左右,超声波声振 3 次(每次 30s,输出功率 60w)。加入 20mg/ml BSA 0.5ml,封闭 SPIO 粒子表面残留未结合位点,移入 0.01 Mol/L 的 HEPES 液透析。用 PEG 6000 浓缩至含铁量为 2mgFe/ml,4℃保存备用。DNA-SPIO 透视电镜形态见图 1。

## 大鼠肝炎症性假瘤的建立及 DNA-SPIO 增强试验

雄性 SD 纯系大鼠 8 只,体重 250~300g,由第一军医大学试验动物中心提供。腹腔内注射 40mg/kg 苯巴比妥麻醉,上腹正中切开进腹,用弗氏完全佐剂(由石蜡油 4.5ml,羊毛脂 3.0ml 和卡介苗 90mg 充分乳化而成)0.3ml/只注入大鼠肝脏深部,10 天后形成肝炎症性假瘤模型。

用我院全身 MR 仪(德国西门子公司 Vision plus, 1.5Tesla 成像系统)进行 Turbo-SE 扫描,TR/TE 分别为 2000ms/20ms 和 2000ms/80ms,层厚 5mm,采集矩阵为 256×256,在获平扫像后,从大鼠舌下静脉注入含铁量为 2mgFe/只的 DNA-SPIO,30 分钟后按上述参数重新扫描,获增强像。

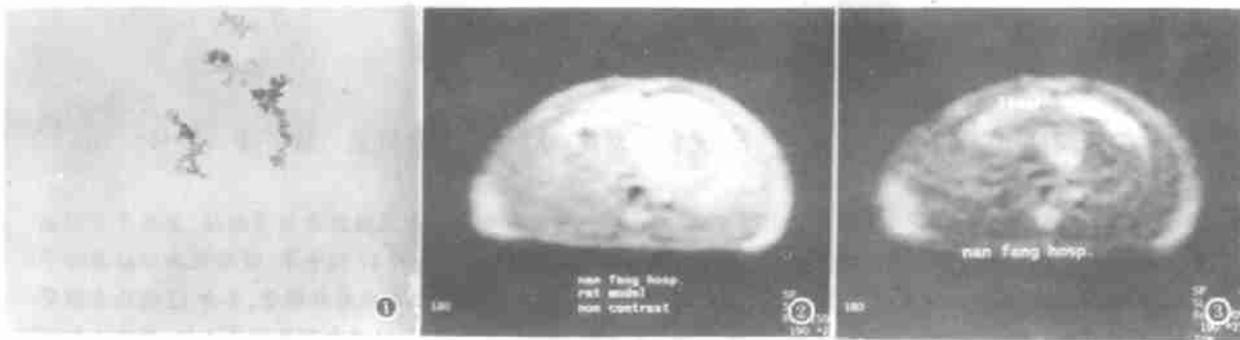


图1 电镜下放大3万倍DNA-SPIO粒子形态。图2 大鼠肝良性假瘤模型的质子加权像,位于肝正中深部及左右叶包膜下分别有3个隐约可见的瘤灶,呈略高信号。图3 同一层面T2加权像,3个病灶显示比较清楚。

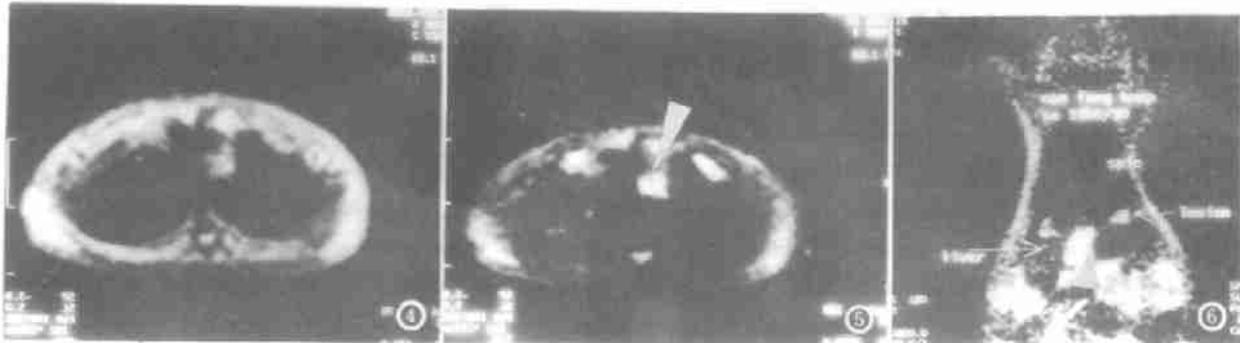


图4 DNA-SPIO增强质子加权像,正常肝实质MR信号显著降低,与瘤灶较高信号形成对比。

图5 DNA-SPIO增强T2加权像,正常肝实质MR信号显著降低,3个病灶十分清晰。

图6 DNA-SPIO增强T2加权冠状切面像,肝实质(liver)MR信号降至本底水平,肝内有3个瘤灶(箭头)。

## 结果

平扫质子加权像(TR/TE为2000ms/20ms)显示全部瘤灶呈中等或略高信号,T2加权像(TR/TE为2000ms/80ms)上则均呈略高信号。注射DNA-SPIO后,质子加权像上和T2加权像上正常肝实质分别由平扫的中等信号显著下降为低信号。而瘤灶仍呈较高信号,与正常肝背景的信号差别加大,瘤灶显示更加清晰(图2~6)。

## 讨论

超顺磁性氧化铁粒子(SPIO)具有下列重要特性:

1. 主要成分为纳米级 $Fe_3O_4$ ,属强的铁磁质,进入体内后主要由网状内皮系统吞噬,相对集中地分布于肝脾等富含网状内皮系统器官,通过磁化率效应导致组织T2弛豫加快,而对T1弛豫影响较小。
2. 具有超顺磁性;即在外加磁场的作用,借助SPIO粒子的热运动而

重新杂乱排列,综合磁矩恢复为零(即没有剩余磁矩)。这一重要特性,是SPIO能在高磁场条件下(MR仪中)静脉注射给药的基础。由于SPIO使正常肝组织(有Kupffer细胞,吞噬大量SPIO粒子)MR信号明显下降,而肝内占位病灶(缺乏Kupffer细胞,SPIO分布少或缺乏)的信号强度相对不变,因此SPIO能突出了瘤灶与正常肝脏的信号对比,对提高肝脏占位病灶的显示能力将发挥积极作用。有关这类造影剂的研制正日益受到影像工作者的关注和重视。

本文提出了DNA标记SPIO是一种新的尝试。通过增强试验,证实了DNA-SPIO能有效地提高瘤灶与肝组织信号对比度,因而也是一种潜在的肝网状内皮系统造影剂。采用生物大分子DNA作为包被衣的优点有:1. DNA的基本成分是戊糖、磷酸和携带遗传信息的嘌呤与嘧啶所组成,分子内富含多种基团(如糖基、碱基和磷酸基),能提高SPIO( $Fe_3O_4$ 晶体,不溶于水)的水溶性;2. 由于DNA分子中的戊糖羟基、磷酸根及碱基(包含氨基氮、吡啶氮和羟基氧)均具有一定的络合能力,因而能够与 $Fe_3O_4$ 胶体表面的 $Fe^{3+}$ 、 $FeO^+$

# 结、直肠子宫内膜异位症 X 线诊断

同济医科大学附属同济医院放射科(430030) 刘贤富 刘建斌 罗锐 李竹笙 张宇峰 潘初

**【摘要】 目的:**子宫内膜异位症是妇科常见病,不少病例有结肠受侵。本文旨在分析总结结、直肠子宫内膜异位症的双对比造影表现特点,以助于与结、直肠的其它疾患的鉴别。**方法:**对 17 例手术、腹腔镜病理证实的子宫内膜异位症的钡灌肠异常表现进行了回顾性分析,其中 5 例无肠管受侵,仅单纯外压肠管,其余 12 例均有肠管受侵,其中在横结肠腔内外形成肿块 1 例,围绕直肠扩展 2 例,直、乙状结肠浆、肌层与肿块粘连 4 例,粘膜下形成肿块 5 例。**结果:**结、直肠子宫内膜异位症钡灌肠表现有 5 种类型,其中过半数病例有粘膜下息肉样结节或肿块及局部粘膜皱缩。**结论:**结直肠子宫内膜异位症 X 线表现具有一定特征性,结合病史特点,X 线可以提出诊断,但必须与转移瘤、盆腔炎症等鉴别。

**【关键词】** 子宫内膜异位症 结肠 X 线诊断

**X-ray Diagnosis of Rectocolonic endometriosis** Liu Xianfu, Liu Jianbing, Luorei, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji Medical University, Wuhan 430030

**【Abstract】 Purpose:** To increase the ability to recognize the characteristic X-ray features of rectocolonic endometriosis. **Methods:** The radiographic appearance on barium enema in 17 patients with endometriosis were reviewed and correlated with those at surgical and laparoscopic examination. In five patients, purely extrinsic mass effect was identified, bowel wall involvement in these cases was not present at laparoscopy. 12 patients have bowel involvement. **Results:** Radiographic findings were classified into five type. These include a crenulated mucosal pattern, polypoid mass extending into the colonic lumen, short annular lesions, and long funnel-shaped areas of narrowing. The most common finding is a mucosal creulation associated with an extramucosal mass. **Conclusion:** A characteristic funding of rectocolonic endmetrosis could be well demonstrated on the double-contrast enema, this would help to differentiate endometriosis from other lesions of the large bowel.

**【Key words】** Endometriosis Colon Diagnosis X-ray

子宫内膜异位症是一种常见的妇科疾病。该病累及结肠者并不少见。但钡灌肠检查诊断报导甚少,国内尚未见该病 X 线诊断较详细的研究报告。本文目的在于提高结、直肠子宫内膜异位症 X 线特征的认识,以助于与其它结、直肠疾病的鉴别。

## 材料与方法

**临床资料** 搜集我院 1988 年 1 月至 1998 年 10 月经手术及/或腹腔镜病检证实,大肠钡灌肠检查有异常

等牢固结合;3. 由于 DNA 广泛存在于生物体内,因而 DNA 标记的 SPIO 有可能具有更好的生物相溶性。

## 参考文献

- 1 Runge VM, Pels Rijken TH, Davidoff A, et al. Contrast enhanced MR imaging of the liver. JMRI, 1994, 4: 281.
- 2 Saini S, Stark DD, Hahn PF, et al. Ferrite particles: A superparamagnetic MR contrast agent for enhanced detection of liver carcinoma. Radiology, 1987, 162

改变的子宫内膜异位症 17 例。年龄 28~40 岁,平均 33.6 岁。其中 5 例做过纤维结肠镜检查,10 例做过盆腔 B 超。临床主要表现为:痛经(10 例)、下腹痉挛痛(7 例)、经期前后大便坠胀(8 例)、间断腹泻(5 例)、经期大便带血(2 例)。

**结肠钡灌肠检查** 大肠钡灌采用低张气钡双对比造影技术,直肠部常规摄取左侧卧位及仰、俯卧正位点片,如直肠部钡液过多,应采用膝胸卧位使之引开或用导管排出而后再注入充足气体。

:217.

- 3 Ferrucci JT, Stark DD. iron oxide enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5-year, AJR, 1990, 155: 943.
- 4 王重庆,李云兰,李德昌等主编.高级生物学实验教程.北京:北京大学出版社,1994,64.
- 5 谢国梅,周小红,班景照等主编.分析化学实验.杭州:浙江大学出版社,1988,88.

(1998-10-19 收稿)